Giriş

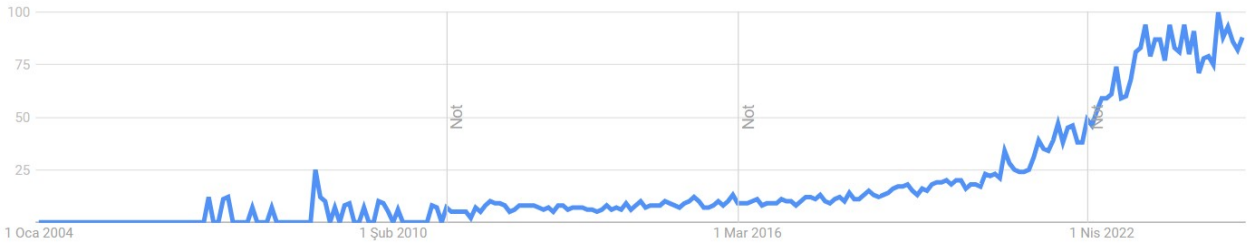
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), gelişim döneminde ve yetişkinlikte aşırı hareketlilik, dürtü kontrolünde zorluk ve dikkat toplama ile sürdürme güçlüğü gibi semptomlarla karakterize edilen bir bozukluktur. DEHB, çocukluk çağında dünyada en sık görülen nörodavranışsal bozukluk olup, 18 yaş altı bireyler için prevalansı %5-12 arasında değişmektedir (1,2). Yetişkinlerde ise bu oran %4,4 iken, yaşam boyu prevalansı ise %8,7'dir (3). Türkiye'de sıklık oranı 13,8'dir ve yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 2/1 oranında hesaplanmıştır. Dünyada ise çocukluk çağında erkeklerde kadınlara göre 4:1 oranında daha sık görülse de, yetişkinlikte bu oran 1:1'e düşmektedir. DEHB, cinsiyet ve yaş fark etmeksizin, her toplumda görülebilen ciddi bir sendromdur (4)

DEHB'nin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, DEHB'nin %60-70 oranında kalıtsal olduğunu göstermekte ve bu bozukluğun altında yatan bir dizi gen tespit edilmiştir. Bu genler, öğrenme ve hafızada rol oynayan Beyin Türevi Nörotrofik Faktör'ün (BDNF) ifadesini düzenleyen genler ile beynin dopaminerjik sisteminin (DAT1) modülasyonunda yer alan genler olarak iki gruba ayrılmaktadır (4,5). Nörobiyolojik temellere henüz tam olarak dayanmasa da, dopaminerjik hipofonksiyonun DEHB'de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu görüşle tutarlı olarak, dopamin sinyallemesini artıran ilaçlar uygulandığında DEHB semptomlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu ilaçlar arasında, günümüzde DEHB tedavisinde en sık reçete edilen Metilfenidat (MPH) etkin maddeli ilaçlar (Ritalin, Concerta) yer almaktadır (6).

Günümüzde DEHB ilaçları terapötik olarak iki gruba ayrılmaktadır. İlk grup, stimülan olmayan etkin maddelerden oluşur ve Amerika Pediatri Akademisi'ne (AAP) göre tedavide ikinci basamak yaklaşım olarak kabul edilir. Bu gruba örnek olarak, beyindeki alfa-2 adrenerjik reseptörlerini uyararak etki gösteren klonidin veya seçici norepinefrin geri alım inhibitörü olan atomoksetin verilebilir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan ve AAP'nin listesinde birinci sırada yer alan grup ise amfetamin ve metilfenidat (MPH) gibi santral sinir sistemi stimülanlarıdır (7).

MPH, dopamin (DA) ve norepinefrin (NE) dahil olmak üzere katekolaminlerin striatum ve prefrontal kortekste geri alımını engeller (6). MPH'nin birincil farmakolojik hedefleri, dopamin taşıyıcısı (DAT) ve norepinefrin taşıyıcısı (NET) olup, bu taşıyıcıların blokajı yoluyla geri alım azalır ve sinaptik aralıkta nörotransmitter konsantrasyonunun artması sağlanır (7). İyi bilinen farmakolojik etkilerine ve terapötik etkinliğine rağmen, MPH'nin yan etki profili hakkında nispeten az bilgi bulunmaktadır

(8). İngiltere’de pediatri alanında standart kabul edilen British National Formulary for Children (BNFC) kılavuzunda, MPH ile ilişkili 66 yan etki tanımlanmış ancak bu yan etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Aynı zamanda, toplumda ve medyada yan etkiler ve ilacın endikasyon dışı kullanımıyla ilgili yanlış bilgiler yayılmaktadır. Sağlık alanında en çok ziyaret edilen 25 internet sitesi üzerinde yapılan bir çalışmada, 19 sitede BNFC’de yer almayan en az bir yan etki belgelendiği tespit edilmiştir (9). Ayrıca, Türk toplumunda DEHB'ye olan ilgi giderek artmakta olup, Google’da yapılan ilgili aramalarda özellikle son yıllarda istikrarlı ve hızlı bir artış gözlemlenmektedir (Grafik 1).



Grafik 1: Google hızlı aramalarda Türkiye’de ADHD kelimesinin 2004 yıllından 2024 yıllına aratılma oranı

Bu nedenle tezimde, hem MPH’nin psikofarmakolojideki yeri ve nörobilimdeki önemine değineceğim, hem de literatürde MPH’nin yan etkileriyle ilgili çalışmaları derleyerek, in vivo ve in vitro hayvan deneyleri üzerinden bu yan etki profilini aydınlatmaya çalışacağım.

Bilgiler

Psikofarmakoloji

Psikotropik maddeler ve ilaçlar muhtemelen insanın var oluşundan beri kullanılmaktadır ve birçok kütltürün ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Ancak modern psikofarmakoloji 1950lerde başlayan kısa bir tarihe sahiptir (PF1). Günümüzde her altı kişiden biri psikotropik ilaç kullanmaktadır bu nedenle psikofarmakoloji çağında yaşıyoruz diyebiliriz. Psikofarmakoloji, ilaçların beyin ve davranış üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır ve 19 farklı hastalığı ve bozukluğu kapsamaktadır. Bu grubu içinde şuan remisyon sağlanamayan ve toplumun önemli bir kesimini etkileyen Parkinson ve Alzhemir hastalığından nadir görülen Tourette sendromuna kadar geniş bir alanı kapsar. Bu kadar hastalıkla ilişkili olarak farmakolojik etki mekanizmaları ve moleküler olarakta bir çok alt dala ayrılmaktadır, bunlar:

Antipsikotikler: Şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikozlarla ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Dopamin ve serotonin gibi

nörotransmitterlerin reseptörlerini hedef alarak beyindeki dengesizlikleri düzenlerler (risperidon, klozapin).

Antidepresanlar: Depresyon, anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi durumların tedavisinde kullanılnaktadır. Serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini artırarak ruh hali düzenlemesine katkıda bulunurlar. SSRI, SNRI, MAOI ve trisiklik antidepresanlar olarak alt gruplara ayrılırlar (Duloksetin, Venlafaksin).

Trisiklik Antidepresanlar (TCA): Özellikle depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçlar, norepinefrin ve serotonin geri alımını engelleyerek etki göstermektedir. Yan etkileri nedeniyle daha çok dirençli depresyon vakalarında tercih edilir (İmipramin, desipramin).

Anksiyolitikler: Anksiyete ve panik bozukluk gibi kaygı ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle benzodiazepinler bu grupta yer alır ve merkezi sinir sisteminde inhibe edici bir etki oluşturarak sakinleştirici işlev görürler (Diazepam, Oksazepam).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI): Serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi monoaminlerin yıkımını engelleyerek nörotransmitter seviyelerini artırmaktadırlar. Depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçlar, yan etki profili nedeniyle daha az tercih edilmektedir.

Duygu Durum Düzenleyiciler: Bipolar bozukluk gibi duygu durum dalgalanmaları gösteren hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bu grup beyindeki elektriksel ve kimyasal dengesizlikleri düzenlerler (Fenelzin).

Hipnotikler ve Sedatifler: Uykusuzluk, anksiyete ve bazı anestezi öncesi durumlarda kullanılan bu ilaçlar, merkezi sinir sistemini yavaşlatarak sakinleştirici ve uyku getirici etki sağlamaktadırlar. Benzodiazepinler ve bazı antihistaminikler bu gruptadır (Triazolam, Temazepam).

Kolinerjik İlaçlar (ACHEİ): Beyinde azalan asetilkolin seviyelerini artırarak hafıza ve öğrenme fonksiyonlarına destek olmaktadırlar. Genellikle Alzheimer hastalığında kullanılırlar (Donepezil). Antikolinerjikler ise genelde parkinsonda titre belirtilerine karşı kullanılır.

Dopamin Agonistleri veya prekürsörleri: Dopamin agonistleri, beyinde dopamin reseptörlerine doğrudan bağlanarak bu reseptörleri uyarır ve dopaminin doğal etkisini taklit etmektedir. Dopamin agonistleri, endojen (doğal olarak üretilen) dopamin eksikliğinde bile dopaminin yerine geçerek sinyal iletimini sağlar (Pramipeksol). Dopamin Prekürsörleri (Levodopa) ise doğrudan dopamin öncüsü olan bir amino asittir. Beyne geçtikten sonra dopamin üretiminde kullanılarak Parkinson hastalığında azalan dopamin seviyelerini yükseltir.

Psikostimülanlar: Genellikle dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılırlar. Dikkati ve odaklanmayı artırmak için dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını artırırlar (MPH ve Amfetamin Türevleri). (katzung)

Bu kadar çok hastalıkla ilişkili olarak, çok sayıda kimyasal molekül bu alanine içine girmektedir. DEHB ve MPH'nin Psikofarmakolojide yerini anlamak için bu alandaki tarihsel gelişmeleri anlamak önemlidir. Bunun için psikofarmakolojinin tarihini 4 dönemde kısaca inceleyebiliriz.

1. Prepsikofarmakoloji (19 yy. ortaları – 1950)

On dokuzuncu yüzyıl akıl hastanesi doktorları bromürler, florür hidrat, hiyosin, paraldehit ve narkotikler gibi ilaçları serbestçe kullanmaları ile bilinmektedir. Günümüzde bu maddeler yan etki profiller ve daha iyi alternatifleri sebebi ile klinik olarak psikofarmakolojide oldukça nadiren veya sınırlı kullanılmaktadır. Fakat o zamanlar, psikiyatrik rahatsızlıklarda ilaçların tedavi edici yanından ziyade, fiziksel kısıtlamalar gibi hastaları sakinleştirdiği ve uyuşturduğu görüşü hakimdi. 19. Yy'de yaşamış ünlü İngiliz psikiyatrist Henry Maudsley'e göre farmasötik maddeler hastayı yatıştırmada iyi olsada, başarı raporları incelendiğinde tedavi etmede etkin değildi. Kısa zaman sonra 1903 yıllında ilk keşif edilen psikotropik maddelerden olan barbitürat asit ve türevleri keşif edildi ve uygulanmasının kolay olduğu kanıtlandı. Böylece 19. Yy sedatifleri ve hipnotikleri grubunun içine, hastalar için yararlı müdaheler yapabilecek ajanlar olarak katıldı.

2. Modern Psikofarmakolojinin Oluşması: (1950-1964)

1950 yıllında klorpromazinin sentezlenmesi modern psikofarmakolojinin başlangıcı kabul edilmektedir. Bunun sebebi, psikyatristlerin sakinleştirici ve hipnotiklerin aksine klorpromazini hastaların ruhsal sağlığını sadece maskelemekle değil, aynı zamanda ilk defa gerçekten tedavi edici olduğu bir madde olduğuna inandıkları içindi. Bundan sonraki 10 yılda, ilaç endüstrüsinde gelecekte psikotropik ilaçların alt sınıflarını tanımlayacak moleküllerin keşfinde ve sentezinde büyük bir patlama yaşadı. Bu listede, antipsikotikler (klorpromazin), anksiyolitikler (mepromat 1950, klordiaezapoksit), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), antidepresanlar (1951'de iproniazid) ve trisiklik antidepresanlar (imipramin 1951) yer almaktadır. Aşağıda kısaca modern farmakolojin ilk adımı olan klorpromazinden bahsetmek gerekir:

Bu ilaçların bir çoğunda olduğu gibi klorpromazininde psikotropik etkileri de şans eseri fark edildi. 1910 yıllında histaminin keşfiyle ve sonrasında birçok fizyolojik süreçte kritik bir rol oynadığı anlaşılınca 1940'larda araştırmacılar antihistaminik özelliğe sahip birleşikler üretmeye yöneldiler. Bu nedenle,

Charpentier ilk başarılı fenotiyazin türevi olan promethazin adlı bileşik sentezlendi. Sentezinden 2 yıl sonra 1949 yıllında Fransız askeri cerrah Henri Laborit, promethazine'in hastalarda "öforik sakinlik" yarattığını gözlemledi. Bunun üzerine Charpentier fenotiazin çekirdeğini geliştirerek o zamanlar R.P. 4560 adıyla bilinen klorpromazini sentezledi. Sonraki çalışamalar ile hastaları sakinleştirdiği ve kaygıyı azaltığı rapor edildi. Aynı yılı olan 1952 yıllında, o zamanlar SKF adıyla bilinen GlaxoSmithKline firması klorpromazinin kuzey Amerika haklarını satın aldı, sadece 4 yılda ilaç 4 milyon hastaya ulaştı ve 1953'te 53 milyon dolar olan net satışlar 1957'de 347 milyona.

3. Psikiyatrik Hastalılıkların Özgüllük Kazanması 1964 -1988

Yaklaşık bu 20 yıllık zaman diliminde psikyatri bilimi devlet hastanelerinden çıkması ve psikanalizin kaybolup daha biyolojik temelli bir psikyatri anlayışı oluşması ile iki önemli olay oldu. Birincisi, Psikotropik ilaçların keşfi ve anlaşılması sebebiyle sinir biliminde (Neuroscince) daha önce olmadığı kadar büyük bir ilerleme kaydedilmesidir. İkincisi ise psikiyatrik ilaçların değerlinmek için oluşturlan günümüzde Randomize Klinik Araştırmalar olarak bilinen metodun keşif edilmesidir.

Sinir Biliminin Oluşması

1950'lerden önce bilim insanları, SSS'deki nöronların elektriksel uyarılar yoluyla ileteşim kurduğuna inanıyordu. Nörokimyasal transmision 1933 yıllında astilkolinin nöromüsküler kavşaklarda ve sinapslar arasında kimyasal bir haberci olduğu bilinmesine rağmen altında yatan mekanizmalar açıklanamıyordu. Psikotropik ajanların araştırmalarda kullanılmasıyla araştırmacılar kimyasal nörotransmitterlerin SSS'deki merkezi rolünü ortaya koydular. Örnek vermek gerikirse, o zamanlar dopamin dengesizliklerinin şizofreni hastalığına sebep olduğunu anlatan 'dopamin hipotezi' fenotiazinlerin etki mekanizmasının anlaşılması sayesinde kanıtlandı çünkü fenotiazin D2 reseptörlerini bloke ederek etki göstermektedir. Bu bölümde o dönemde yapılan nörotransmitter ile ilgilli çalışmalara göze atıcağız:

Serotonin: İlk olarak 1948 yıllında plateleterden elde edilen 5-hidroksitriptamin (5-HT) vazokonstraktif özelliklerinden dolayı serotonin adını aldı. 1952 yıllında serotonin memeli beyninde yer alan bir nörotransmitter olarak olarak tanımlandıktan sonra LSD'nin eyindeki serotonini bloke ettiği ve psikotik semptomlara yol açtığı bulunduğu. Bu durum seratonin dengesinin akıl sağlığı için kritik olduğu hipotezini ortaya çıkardı. Sonrasında serotonin ve rezerpinin ile yapılan çalışmalar sayesinde

serotonin fizyolojik işlevine dair doğrudan kanıtlar sağladı. Bunun sebebi rezerpin uygulandığında, nöronal depolama veziküllerindeki serotonin düzeyleri hızla azalmasıdır çünkü rezerpin bu nörotransmitterlerin veziküllerde tutulmasını önleyerek yıkılmalarına neden olur. Daha sonra ilerleyen yıllarda dopamin ile ilgilli çalışmalarıyla tanınacak olan İsveçli araştırmacı Arvid Carlsson ve ekibi rezerpinin epinefrin, nöroepinefrin ve dopamin gibi katekolaminler ve serotonin tükettiğini buldular. Böylece reserpinin, metabolik parçalanmaya tükenen tüm monoaminlerin depolanmasını nonspesifik olarak bloke ettiği sonucuna vardılar. Bu etkisi sayesinde rezerpin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin yoksunluk etkilerini ortaya koymak için deneysel bir model oluşturdu.

Dopamin: Bu dönemde diğer nörotransmitterler gibi dopamini içinde önemli bilimsel gelişmeler kaydedildi. İlk önemli olan bulgu 1957 yıllında Carlson tarafından dopaminin metabolik öncüsü olan ancak serotoninin öncüsü olamayan L-dopa verdiği ve rezerpinle tedavi ettiği farelerde motor etkilerini tersine çevirdiğini gösterdiği çalışmadan gelmiştir. İlginç bir şekilde, bu etki serotonin üzerinden değil, sadece dopamin üzerinden sağlanabiliyor olması dopaminin sinir sistemi için çok kritik bir rol oynadığını anlamamızı sağlamıştır.

Farmakoloji camiasında başlangıçta dopaminin rolü küçümsenmiş ve sadece norepinefrin gibi diğer katekolaminlere dönüştürülmesi için bir ara molekül olarak düşünülmüştü. Ancak Carlsson ve meslektaşları, dopaminin yalnızca bir öncül molekül olmadığını, aynı zamanda sinir sisteminde bağımsız bir nörotransmitter olarak işlev gördüğünü ve hareket gibi önemli süreçleri düzenlediğini gösterdi. Carlsonun dopamin üzerindeki çalışmaları Parkinson hastalığının anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir adım oldu. 1960’ların başında, Parkinson hastalığından ölen kişilerin beyin otopsilerinde dopaminin tükenmiş olduğu bulunması ile L-Dopa verilmesi Parkinson hastalarında bazı motor semptomları düzelttiği için, dopamin eksikliğinin bu hastalığın temel nedenlerinden biri olabileceği anlaşıldı. Hatta bu çalışmalarından dolayı 2000 yıllında Nobel fizyoloji ve tıp ödülünü kazanmıştır.

Üstelik diğer antipsikotiklerle (Haloperidol, klorpromezin) yapılan çalışmalar antipsikotik ilaçların etkileri ile doğru orantılı olacak şekilde dopamin ve metabolitleirnin beyindeki konsantrasyonunu artırdığını göstermiştir. Carlsson’un ve diğer araştımacıların antipsikotikler üzerine yaptığı çalışmalar sinir biliminde uzun süredir araştırılan ve antipsikotik tedavilerin temelini oluşturan önemli bir konu olan Dopamin Hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu hipotez ile günümüzde şizofreni gibi hastalıkların pozitif semptomlarını klinikte tedavi edilmektedir ve pskiyatrik hastalıkların doğasını anlamızı sağlar. O dönemde ortaya atılan bir başka

hipotez ise depresyon ve katekolamin hipotezidir. Bu hipotez antidepresanların etki mekanizmasını ve depresyonun beyinde işlevsel olarak özellikle nörepinefrin reseptörleri gibi önemli adrenerjik reseptör bölgelerimde katekolaminlerin mutlak veya göreceliği eksikliğiyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Dopamin Hipotezine bağlı benzer biçimde katekolamin hipotezide ilaçlar ile yapılan hem klinik hemde in vitro çalışmalara dayanıyordu. Günümüzde antidepresan olarak kulanılan MAOI ilaçlarının hayvanlarda NE ve serotoninin seviyelerinin artırmasının gösterilmesi veya TCA'ların serotonin ve NE gerialımını bloke etmesi bu duruma örnek verilebilir.

Sonuç olarak bu hipotezler günümüz kliniklerini şekillendirmiş ve hastalıklar ile tedavilerin doğasını anlamamızı sağlayıp birçok hastanın hayatını değiştirmiştir.

Randomize Klinik Çalışmalar (RKÇ)

RKÇ, uzun tıp tarihine baktığımız zaman nispeten yeni bir yöntemdir. 20. yüz yıllın ortalarına kadar klinisyenler ve bilim insanları hastalıklar ve tedavileri ile ilgili verileri tarihsel vaka kontrolleri, açık klinik çalışmalar (open trials), klinik yargılara ve uzman görüşlerine dayanmaktaydı. Tarihte açık çalışmalar gibi örnek klinik deneylerin örnekleri olsada, 1946 yıllında başlayan Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma konseyinin streptomisin üzerine denemleri ilk RKÇ örneği olarak sayılmaktadır. Fakat RKÇ'nin temel unsurlarını oluşturan körleme, kontroller randomizasyon ve plesebo gibi uygulamalar çeşitli zamanlarda yerleşmiş ve oluşturulmuştur.

RKÇ'ler psikofarmakoloji alanında hastalıkların tanımlanması ve tedavi edilmesi süreçlerini derinden etkilemiştir. 1940 ve 1950'lerde popüler olan lobotomi ve çeşitli şok terapilerinin kullanılmasından sonra psikiyatristler bir tedavinin gerçekten işe yarayıp yaramadığını belirlemedeki yöntemlerin yetersizliği konusunda sıkıntı çekmeye başladılar. Bu nedenle, RKÇ'leri geliştirdiler ve kullandılar. Yapılan çalışmalar klopromazinin tanıtılmasından önce kullanılan girişimlerin hemen hemen hespinin RKÇ ile incelendiğinde başarısız olduğunu buldu.

Bu bulguların ardından çalışmalar lityum, reserpine ve klorpromazin gibi ilaçları takip etti. RKÇ'ler, ilaçların etkinliğini nesnel ve sistematik bir şekilde değerlendirmeye olanak tanıyarak, ruh sağlığı hastalıklarının biyolojik temellerine dair anlayışımızı güçlendirmiştir. Örneğin, 1964 yılında Jonathan Cole ve ekibi tarafından yürütülen çok merkezli bir RKÇ, fenotiyazinlerin şizofreni tedavisindeki etkinliğini net bir şekilde ortaya koymuştur. Bu çalışmada 463 hasta, fenotiyazin grubu ilaçlarla (klorpromazin, flufenazin, tiyorydazin) ve plasebo ile tedavi edilmiştir. Sonuçlar, fenotiyazinlerin plaseboya kıyasla belirgin bir iyileşme sağladığını

göstermiştir. Bu tür çalışmalar, yalnızca ilaçların etkinliğini doğrulamakla kalmayıp, aynı zamanda psikiyatrik hastalıkların kategorize edilmesine de katkıda bulunmuştur. RKÇ'ler, hastalıkların semptomlarla tanımlanmasına ve bu semptomları hedef alan tedavilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Böylece, psikofarmakolojik müdahaleler hem bilimsel hem de klinik uygulamalar açısından daha yapılandırılmış bir hale gelmiştir. 1960'lar ve 1980'ler arasında yeni antipsikotik ilaçların piyasaya çıkmamasına rağmen, psikofarmakoloji, RCT'ler sayesinde zihinsel hastalıkları biyolojik temelli bozukluklar olarak ele alma yaklaşımını güçlendirmiştir. Bu da tedavi stratejilerinin modern psikiyatrideki yerini sağlamlaştırmıştır.

Bu sayede psikoterapatik ilaçların doğru endikasyonları, dozları ve istenmeyen etkileri tespit edilebildi. Bu nedenle günümüzde RKÇ'ler FDA ve diğer ülkelerin sağlık otoriteleri tarafından ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin tanımlanması için bir standart olarak kabul etmektedir. Bu durum ekonomik, güvenirlilik, etkililik açısından hastalara, sağlık görevlerine, ilaç sanayisine ışık tutmakta ve hakemlik etmektedir.

4. 1990'lardan günümüze: Atipik ilaç arayışı

Öncellikle 80'lerin sonlarına kadar psikofarmakolojinin geleceği çok parlak görünmüyordu. Modern psikiyatriye bilimsel ve klinik bir temel kazandıran bir eser olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-III) yayınlansada psikiyatride psikofarmakalojiye ilişki gelişmeler yetersiz kalmaktaydı ve 20 yıldan uzun bir süredir yeni bir ilaç piyasa çıkmamıştı. Fakat bu durum 1950'lerin sonlarında keşif edilen klozapin adlı molekülün 1989 yıllında onay alması ile değişti ve ve "ikinci kuşak antipsikotiklerin" başlangıcını simgeledi.

Serotonin reseptörlerini de hedef alması (5-HT2A antagonizması) ve pozitif semptomların yanı sıra negatif semptomlarda da etkili olması, onu diğer antipsikotiklerden farklı kıldı. Bir diğer önemli özelliği ise o zamanlar var olan etkilli antipsikotik ilaçlara eşlik eden motor yan etkileri yoktu. Motor yan etkilerin ve en istenmeyen yan etki olan tardif diskenizinin olmaması araştırmacıları şaşırttı çünkü o zamanlar motor yan etkilerin ilaç etkinliği için gerekli olduğu düşünülüyordu. Klozapinin bu düşünceyi yıkması, araştırmacıların onu 'atipik' adıyla anmasına sebep oldu. Klozapinin yaklaşık 30 yıl sonra öneminin anlaşılmasının nedeni ise hastalarda agranülositoz yapmasıydı ama bu durum hastalarda beyaz kan hücresi sayısı düşmeye başlarsa ilacın kesilmesi için zorunlu kan izleme sistemleri ile engellendi. Diğer ilaçlara dirençli hastalara üstün gelmesinin gösterilmesiylede 1980'de FDA tarafından onaylandı. Ayrıca klozapinin belirgin şekilde D2 reseptölerini bloke etmemesi ve motor yan etkilerinin olmaması, ilaç şirketlerinin dopamin hipotezine olan etkilerinin azalmasına ve dopaminerjik

reseptörlerden ziyade serotonergic reseptörlere etkili klozapin bazlı ilaç modellerine yönellti. Böylece 1984'te risperidon, 1996'da olanzapin 1997'de quitiapine gibi moleküllerin sentezi gerçekleşti. Atipik kavramı ile etkili ve yan tesirsiz ilaç kavramı psikofarmakolojide giderek daha çok amaçlanan bir hedef oldu. Aynı zamanda bu durum antipsikotikler dışında psikofarmakoojinin diğer ilaç grublarına da yansıdı. Örnek olarak 1974'yıllında araştırmacılar serotonin geri alımını seçici olarak inhibe eden flukostin adlı moleküllü buldular. 1987'yıllında Prozac adıyla onay alması ile bu gün SSRIs adıyla antidepresan grubu doğdu.

Psikofarmakolojinin tarihini aslında yunan mitolojisindeki Sisifosun'un tekrar tekrar kayayı zirveye itmeye çalışsada, zirvenin sürekli uzamasına benzetebiliriz. Psikofarmakoloji için bu yeni zirve psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinin daha da anlaşılması ile daha etkin ilaçlar olması ile beraber daha az yan etki profilline sahip ilaçlar ürete hedefindedir. Böyle bir amaç için yan etki profelerini laboratuvarda ve klinik çalışmalarda gözlemlemek gerekmektedir. Çalışmamızda bu nedenle metilfenidatın yan etki profili üzerinde ve psikofarmokolojideki yerinden bahsettik.

M**etilfenidat (MPH)**

MPH, ilk kez 1944 yılında Leandro Panizzon tarafından sentezlendi. O dönemde DEHB, çocukluk çağı hiperaktivitesi olarak adlandırılıyordu ve MPH'nin bu hastalık üzerindeki faydası hemen fark edilmemişti. Leandro Panizzon'un eşi Rita Panizzon, tenis oynarken kan basıncını artırmak amacıyla MPH'yi kullanan ilk kişi oldu ve ilacın etkilerini eşine bildirdi. Böylece, günümüzde kullanılan ve 1954 yılında ticari olarak üretilen MPH tabletleri, eşinin adına ithafen "Ritalin" olarak adlandırıldı (7).

1960'lara kadar MPH daha çok depresyon, narkolepsi, letarji ve barbitürat zehirlenmelerinde kullanıldı. Bu dönemde, MPH diğer psikiyatrik hastalıkların moleküler biyolojisini anlamak için de kullanılıyordu. 1970 ve 1980'lerde hiperaktif çocuklar üzerinde daha fazla çalışma yapıldı ve beynin ödül ile dikkat merkezlerine olan potansiyel etkilerinden dolayı MPH'nin kullanımı yaygınlaştı. DEHB'nin tanısal olarak daha belirgin hale gelmesiyle birlikte, merkezi sinir sistemi uyarıcılarının tüketimi de artış gösterdi. 21. yüzyıla gelindiğinde DEHB tanısı artık bir sorun olmaktan çıkmış, birçok alternatif tedavi seçeneği ile birlikte piyasaya farklı ilaçlar sürülmüştür. 2016 yıllında yayınlanan bir makaleye göre R-1 enantiyomerini içeren ürünün yıllık satışları 1-1,3 bilyon dolar olarak tahmin edilmiştir (7).

Kimyasal açıdan MPH'nin incelenmesi:

Metilfenidat piperidin türevi bileşikler sınıfına ait bir SSS uyarıcısıdır. Metilfenidat organik kimya biliminde sistematik olarak metil-2-fenil-2-

(piperidin-2-il)asetat adını alır ve moleküler formülü $C_{13}H_{19}NO_2$'dir. Aşağıda ilgili kimyasal özellikler verilmiştir (7): (tablo 1)

Moleküler Kütle: 233,31 g/mol	**Topolojik Polar Yüzey: 38,3 A2**
Kaynama Noktası: 137 °C	**Erime Noktası: 74 °C**
1 H Bağı Donörü	3 H Bağı Akseptörü
cLogP: 2,118	2 stereomerkez vardır
Suda Pratik olarak çözülmez	Hidroklorür tuzu serbestçe suda çözünür

Bir bileşiğin oral yoldan alınarak alındığı zaman hücre çeperinden geçebilme yeteneğini ölçen bir kural olan Lipinski kuralına tamamen uyar.

İlk sentezi benzil siyanür ve 2 kloropiridin kullanarak gerçekleşmiştir (şekil 2). Bu yöntem ile 2 steromerkez sayesinde dört olası konfigürasyon izomeri üretilir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile treo izomerlerinin merkezi uyarıcı etkileri ile ilişkili olduğu keşfedildi ve dexmetilfenidat (R-1) formu en etkili form olarak bulunmuştur. Günümüzde saf dexmetilfenidat formuda ABD'de Focalin adlı preparat ile kullanılmaktadır.(7)

(Sentez koyabilirim)

Farmakolojisi

Metilfenidat'ın en temel etki mekanizması DAT ve NET taşıyıcılarını inhibe ederek nörepinefrin ve dopamin geri alımını engellemesidir. Bu olay kokain'e benzer şekilde gerçekleşmektedir, bu nörotransmitterler sinaptik yarıktan geri alınmasına sebep olan DAT ve NET'e afinite göstermektedir. Böylece striatum, nucleus accumbens ve prefrontal kortekste hücre dışı dopamin seviyeleri artar. Aynı gruptan bir başka ajan olan ve DEHB tedavisinde sıklıkça kullanılan d-amfetaminden önemli ölçüde mekanizma olarak farklı olarak etki gösterir.

Metilfenidat

DEHB

Yan tesirler

Bağımlılık

Kaynakça

1. Use the "Insert Citation" button to add citations to this document.

2. Use the "Insert Citation" button to add citations to this document.

3. NIH > Mental Health Information > Statistics > Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd#:~:text=The%20overall%20prevalence%20of%20current,all%20

4. Abdelnour, E., Jansen, M., medicine, J. G.-M., & 2022, undefined. (n.d.). ADHD diagnostic trends: increased recognition or overdiagnosis? *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. Retrieved September 26, 2024, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9616454/

5. Connolly, J. J., Glessner, J. T., Kao, C., Elia, J., & Hakonarson, H. (2015). Attention-deficit hyperactivity disorder and pharmacotherapy—Past, present, and future: A review of the changing landscape of drug therapy. *Journals.Sagepub.Com*, *49*(5), 632–642. https://doi.org/10.1177/2168479015599811

6. Natsheh, J. Y., & Shiflett, M. W. (2015). The Effects of Methylphenidate on Goal-directed Behavior in a Rat Model of ADHD. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/FNBEH.2015.00326

7. Cody J. Wenthur, (2016) Classics in Chemical Neurscience: Metylphenidate ACS Chemical Neuroscience 2016, 7, 8, 1030–1040 https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00199